PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 31/295, 9/70

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/35105

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. December 1995 (28.12.95)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02119

(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Juni 1995 (03.06.95)

(30) Prioritätsdaten:
P 44 21 433.2 18. Juni 1994 (18.06.94) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: HERRMANN, Fritz [DE/DE]; Rheinheldestrasse 12c, D-56567 Neuwied (DE). LIST, Harald [DE/DE]; Schillerstrasse 12, D-56567 Neuwied (DE).

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH ACTIVE SUBSTANCES CONSTITUTING SOURCES OF CARBON MONOXIDE

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM MIT WIRKSTOFFEN, DIE KOHLENMONOXID-QUELLEN DARSTELLEN

(57) Abstract

A transdermal therapeutic system (TTS) contains compounds that release carbon monoxide in the organism in order to increase the organism CO concentration.

(57) Zusammenfassung

Ein transdermales therapeutisches System (TTS) enthält zur Erhöhung der CO-Konzentration im Organismus Verbindungen, die im Organismus Kohlenmonoxid freisetzen.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	GB	United Kingdom	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Niger
BE	Belgium	GR	Greece	NL	Netherlands
BF	Burkina Faso	HU	Hungary	NO	Norway
BG	Bulgaria	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BJ	Benin	IT	Italy	PL	Poland
BR	Brazil	JP	Japan	PT	Portugal
BY	Belarus	KE	Kenya	RO	Romania
CA	Canada	KG	Kyrgystan	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo			SE	Sweden
CH	Switzerland	KR	Republic of Korea	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kazakhstan	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TG	Togo
CZ	Czech Republic	LV	Latvia	TJ	Tajikistan
DE	Germany	MC	Monaco	TT	Trinidad and Tobago
DK	Denmark	MD	Republic of Moldova	UA	Ukraine
ES	Spain	MG	Madagascar	US	United States of America
FI	Finland	ML	Mali	UZ	Uzbekistan
FR	France	MN	Mongolia	VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Transdermales therapeutisches System mit Wirkstoffen, die Kohlenmonoxid-Quellen darstellen

B E S C H R E I B U N G

Die vorliegende Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur systemischen und topischen Verabreichung von Wirkstoffen, welche geeignet sind, die Kohlenmonoxid (CO)-Konzentration im Organismus zu erhöhen.

Vielfache Forschungen in jüngster Zeit haben ergeben, daß dem CO eine ganz wesentliche Rolle als Mediator sowohl bei physiologischen als auch patho-physiologischen Vorgängen im Körper zukommt. Die Rolle des CO estreckt sich auf die Regulierung des arteriellen Gefäßtonus, die Blutplättchenaggregation, die Beeinflussung immunologischer und inflammatorischer Prozesse sowie die Funktion als Botenstoff bei bei Übermittlung der Erregungen des zentralen und peripheren Nervensystems. Insofern ist CO auch einbezogen in patho-physiologische Veränderungen dieser funktionellen Strukturen bzw. Organsysteme, wie z.B. Bluthochdruck, Koronarstenosen, Arteriosklerose; darüber hinaus gibt es Hinweise auf die Beteiligung an immunologischen und inflammatorischen Prozessen sowie Beeinflussung des Zellwachstums.

Neben der gefäßerweiternden und der antithrombotischen Wirkung wird dem CO im zentralen und peripheren Nervensystem die Funktion eines Neurotransmitters zugeschrieben. Die schnelle Diffusion durch Zellmembranen ermöglicht die bedeutende Rolle als inter- und intrazellulärer Mediator.

Aufgrund dieser Erkenntnis entsteht das Bedürfnis, dem Organismus den Wirkstoff CO in kontrollierbarer Weise zuführen zu können, ohne daß dadurch die Gefahr einer Intoxikation durch Anlagerung an das Hämoglobin heraufbeschworen wird. Der Weg über die Atemluft, die normalerweise schon

mehr oder weniger CO-haltig ist, scheidet deswegen aus, weil eine genaue und insbesondere reproduzierbare Dosierung auf Schwierigkeiten stößt. Andere parenterale oder enterale Applikationsweisen sind nicht bekannt.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein transdermales therapeutisches Verabreichungssystem für Wirkstoffe bereitzustellen, die dem menschlichen oder tierischen Organismus CO in einer gezielten und reproduzierbaren Dosierung des Wirkstoffes zuführen.

Die Lösung dieser Aufgabe besteht darin, daß mit Hilfe eines transdermalen therapeutischen Systems Wirkstoffe an einen Organismus durch die Haut oder Schleimhaut verabreicht werden, von welchen mindestens einer der Wirkstoffe ausgewählt ist aus Verbindungen, welche im Organismus Kohlenmonoxid (CO) freisetzen.

Ein therapeutisches System ist eine arzneistoffenthaltende Vorrichtung bzw. Darreichungsform, welche einen oder mehrere Arzneistoffe in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einem festgelegten Anwendungsort abgibt (HEILMANN "Therapeutische Systeme", F. Enke Verlag Stuttgart, 1984, S. 26). Therapeutische Systeme sind sowohl für topische als auch für systemische Anwendungen einsetzbar und werden dementsprechend unterschiedlich konzipiert.

Ein erfindungsgemäßes transdermales therapeutisches System ist unter anderem durch folgende Vorteile gekennzeichnet:

- Die Zuführung von CO an den Organismus über die Atemluft wird umgangen
- Der Wirkstoff gelangt in seiner pharmakologisch aktiven Form direkt in den Körperkreislauf, wodurch auch der

Stoffwechsel im gastrointestinalen Trakt vermieden wird.
- Reduzierung von gastrointestinalen Nebenwirkungen.
- Gleichbleibende therapeutische Wirkung mit gegenüber anderen Verabreichungswegen minimierter Dosis.
- Besondere Eignung für Wirkstoffe mit einer sehr kurzen pharmakodynamischen Phase.
- Ambulante Behandlung der Patienten ohne die Notwendigkeit einer ständigen Überwachung
- Verbesserte Patientencompliance

Für die Realisierung eines den oder die Wirkstoffe nach der Erfindung enthaltenden TTS bestehen vielfältige Möglichkeiten, wie beispielsweise haftklebende Pflaster, Filme, Sprays, Cremes, Salben und ähnliches. Besonders bevorzugt ist die Verabreichungsform der haftklebenden Pflaster. Sie bestehen in der Regel aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem damit verbundenen Wirkstoffreservoir mit einer meist polymeren Matrix, bei Abwesenheit anderer Steuermechanismen einer die Abgabe des Wirkstoffes steuernden Membran, einer Haftklebeeinrichtung zur Befestigung des Systems auf der Haut und im Bedarfsfall einer vor der Applikation des Systems als gebrauchsfertigem Arzneimittel wieder ablösbaren Schutzschicht.

Die für die Erfindung brauchbaren transdermalen haftklebenden Pflaster sind dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannt. Sie lassen sich weitgehend zwei grundsätzlichen Steuerungsprinzipien zuordnen: Matrix-Diffusions-Steuerung und Membran-Steuerung, wobei nur die letztere eine Wirkstofffreisetzung nullter Ordnung besitzt. Ein Pflaster mit Matrix-Diffusions-Steuerung wird z.B. in DE-PS 33 15 272 beschrieben. Es besteht aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem damit verbundenen, besonders aufgebauten Reservoir aus einer Polymermatrix, das den Wirkstoff in

einer Konzentration oberhalb der Sättigungskonzentration enthält, einer mit dem Reservoir verbundenen, für den Wirkstoff durchlässigen Klebeschicht und einer die Haftklebeschicht abdeckenden, zum Gebrauch wieder ablösbaren Schutzschicht. Ist die Reservoirmatrix selbst schon haftklebend, so kann auf die zusätzliche Haftklebeschicht vezichtet werden.

Für Pflaster mit Membran-Steuerung sei beispielhaft auf US-Patent 3,598,122 hingewiesen. Diese Pflaster bestehen grundsätzlich aus einer Rückschicht, die eine der Oberfläche darstellt, einer für den Wirkstoff durchlässigen Klebeschicht, die die andere Oberfläche darstellt und letztlich einem Reservoir, das den Wirkstoff zwischen den die beiden Oberflächen bildenden Schichten enthält.
Alternativ dazu kann der Wirkstoff auch in einer Vielzahl von Mikrokapseln enthalten sein, die innerhalb der durchlässigen Klebschicht verteilt sind. In jedem Fall wird der Wirkstoff aus dem Reservoir oder den Mikrokapseln durch eine Membran in die für den Wirkstoff durchlässige Klebschicht, die im Kontakt mit der Haut des zu Behandelnden steht, kontinuierlich abgegeben. Im Falle von Mikrokapseln kann das Kapselmaterial auch als Membran wirken.

Ergänzend sei noch darauf hingewiesen, daß auch eine Steuerung mit Hilfe von elektrischem Strom möglich ist, wobei der Durchtritt des Wirkstoffs durch die Haut den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Derartige Vorgänge werden als Elektroosmose, Iontophorese oder Elektrophorese bezeichnet.
Die Pflaster, gleich welcher Art, können im Bedarfsfall neben der das Reservoir bildenden Matrix und dem Wirkstoff oder Wirkstoffkombinationen noch verschiedenartige Zusatzstoffe enthalten. Besonders erwähnt werden solche Zusatzstoffe, die die Diffusion des Wirkstoffs im Reservoir

und/oder die Permeation des Wirkstoffes durch die Haut beeinflussen. Solche Zusatzstoffe sind dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt.

Als für die Erfindung geeignete Wirkstoffe sind in erster Linie CO-haltige Komplexverbindungen zu nennen, die unter den Oberbegriff der Koordinationsverbindungen fallen. In ihnen stellt sich das CO als ein mit einem Zentralatom verbundener Ligand dar. Wegen der leichteren Abspaltbarkeit werden die Anlagerungskomplexe den Durchdringungskomplexen vorgezogen. Diese Anlagerungskomplexe stellen in der Regel feste oder flüssige Substanzen dar, die gewichtsmäßig ohne Probleme handhabbar sind und daher in definierter Konzentration in ein TTS einarbeitbar sind.
Diese Koordinationsverbindungen weisen mindestens einen CO-Liganden auf, wobei es mehrkernige Vertreter gibt, die beispielsweise bis zu 12 CO gebunden haben. Neben dem CO können auch andere Liganden an das Zentralatom gebunden sein. Unter mehrkernigen Koordinationsverbindungen sind solche zu verstehen, die mehr als ein Zentralatom aufweisen. Auch sie sind im Sinne der Erfindung geeignet.
Besonders bevorzugt sind Koordinationsverbindungen mit Metallen der sechsten bis achten Nebengruppe des Periodensystems als Zentralatom, wobei das Eisenpentacarbonyl und das Eisenenneacarbonyl eine Vorzugsstellung genießen. Neben Komplexverbindungen, die ausschließlich CO als Ligand enthalten, sind auch solche Verbindungen geeignet, die neben CO weitere, aus der Chemie der Koordinatenverbindungen bekannte Liganden enthalten.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen TTS wird eine wirksame Menge an Wirkstoff in fester oder flüssiger Form, in Lösung oder in Dispersion in das System eingebracht, wobei übliche Zusatzstoffe verwendet werden können. Die Auswahl der Bestandteile, der Aufbau, die Gestaltung und die Wirk-

stoffkonzentrationen hängen von der Natur des Wirkstoffs und dem angestrebten Effekt ab, so daß keine allgemein gültigen Angaben möglich sind.

Die ausschließliche Verwendung der erfindungsgemäßen TTS liegt in der Herstellung gebrauchsfertiger Arzneimittel, vorzugsweise in Pflasterform, zur Behebung von Kohlenmonoxid-Mangel im menschlichen oder tierischen Organismus. Als Folge der Mangelerscheinung sind zu nennen:

- Bluthochdruck und/oder Gefäßspasmen in Arterien
- Blutplättchenaggregation
- Störung immunologischer Prozesse
- Inflammatorische Prozesse
- Störung in der Übertragung von Erregungssignalen im zentralen und peripheren Nervensystem

Die Herstellung gebrauchsfertiger Arzneimittel in Pflasterform bedarf von Fall zu Fall der Festlegung folgender Parameter, die vom Fachmann dem vorgesehenen Verwendungszweck angepaßt werden:

- Wirkstoffwahl
- Wirkstoffkombination
- Steuerung der Freisetzung
- Freisetzungsrate
- Zusammensetzung des Reservoirs
- Stabilisierung
- Enhancer-Zusatz
- Dicke der Schichten
- Ausgestaltung der Rückschicht
- Dimensionierung

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen durch die Haut oder Schleimhaut an einen menschlichen oder tierischen Organismus, welche geeignet sind, die Kohlenmonoxid (CO)-Konzentration im Organismus zu erhöhen, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens einer der Wirkstoffe ausgewählt ist aus Verbindungen, welche im Organismus Kohlenmonoxid (CO) freisetzen.

2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe Koordinationsverbindungen mit Kohlenmonoxid als Liganden sind.

3. TTS nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Koordinationsverbindungen neben Kohlenmonoxid noch andere Liganden aufweisen.

4. TTS nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe mehrkernige Koordinationsverbindungen mit Kohlenmonoxid als Ligand sind.

5. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe Metallcarbonyle von Metallen der sechsten bis achten Nebengruppe des Periodensystems sind, wobei neben CO weitere Liganden vorhanden sein können.

6. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff Eisenpentacarbonyl ist.

7. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Eisenenneacarbonyl ist.

8. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es Wirkstoffe in Form von Salben, Cremes, Gelen oder Kolloiden, fallweise unter Einbeziehung von pharmazeutischen Formulierungen mit Liposomen oder Niosomen, enthält.

9. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es in Pflasterform vorliegt und eine undurchlässige Rückschicht, ein damit verbundenes Wirkstoffreservoir, bei Abwesenheit anderer Steuermechanismen eine die Abgabe des Wirkstoffs steuernde Membran, eine Haftklebeeinrichtung zur Befestigung des Systems auf der Haut und im Bedarfsfall eine vor der Applikation des Systems wieder ablösbare Schutzschicht aufweist.

10. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Permeation des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe durch die Haut durch Verwendung von elektrischem Strom beeinflusst ist.

11. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Zusatz von die Permeation des oder der Wirkstoffe durch die Haut verbessernden Stoffen aufweist.

12. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff oder die Wirkstoffe in mikroverkapselter Form vorliegen.

13. Verfahren zur Herstellung des TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

daß eine wirksame Menge Wirkstoff oder Wirkstoffe in fester oder flüssiger Form oder in Lösung oder in Dispersion in das System eingebracht werden, wobei übliche Zusatzstoffe verwendet werden.

14. Verwendung eines transdermalen therapeutischen System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines gebrauchsfertigen Arzneimittels zur Behebung von Kohlenmonoxid-Mangel im menschlichen oder tierischen Organismus.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern nal Application No
PCT/EP 95/02119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/295 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,91 01301 (EASTMAN KODAK COMPANY,U.S.A.) 7 February 1991 see claims 1,3,4,9,12,16 see page 10, line 24 - line 31 see page 21, line 1 - line 3 see page 21, line 17 - line 37 see page 22, line 1 - line 12	1,5,8
A	WO,A,91 01128 (EASTMAN KODAK COMPANY,U.S.A.) 7 February 1991 see claims 1,5-10 see page 17, line 12 - line 19 see page 19, line 16 - line 35	1,5,8
A	US,A,3 598 122 (A.ZAFFARONI) 10 August 1971 cited in the application see the whole document	1,5,9-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 September 1995	21.09.95

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Scarponi, U

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,33 15 272 (LOHMANN GMBH) 31 October 1984 cited in the application see the whole document	1,5,9-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Interr al Application No
PCT/EP 95/02119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9101301	07-02-91	US-A-	5086060	04-02-92
		CA-A-	2035451	26-01-91
		EP-A-	0436011	10-07-91
		JP-T-	4501122	27-02-92
WO-A-9101128	07-02-91	CA-A-	2035459	26-01-91
		EP-A-	0436010	10-07-91
		JP-T-	4500824	13-02-92
US-A-3598122	10-08-71	BE-A-	769155	03-11-71
		US-A-	3854480	17-12-74
		US-A-	3896819	29-07-75
		US-A-	3734097	22-05-73
		US-A-	3797494	19-03-74
		US-A-	3993073	23-11-76
		US-A-	3967618	06-07-76
		US-A-	3948262	06-04-76
DE-A-3315272	31-10-84	AU-B-	560710	16-04-87
		AU-B-	2638284	01-11-84
		CA-A-	1239318	19-07-88
		EP-A,B	0144486	19-06-85
		JP-C-	1707252	27-10-92
		JP-B-	3074205	26-11-91
		JP-A-	59207149	24-11-84
		US-A-	4769028	06-09-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen
PCT/EP 95/02119

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/295 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,91 01301 (EASTMAN KODAK COMPANY,U.S.A.) 7. Februar 1991 siehe Ansprüche 1,3,4,9,12,16 siehe Seite 10, Zeile 24 - Zeile 31 siehe Seite 21, Zeile 1 - Zeile 3 siehe Seite 21, Zeile 17 - Zeile 37 siehe Seite 22, Zeile 1 - Zeile 12	1,5,8
A	WO,A,91 01128 (EASTMAN KODAK COMPANY,U.S.A.) 7. Februar 1991 siehe Ansprüche 1,5-10 siehe Seite 17, Zeile 12 - Zeile 19 siehe Seite 19, Zeile 16 - Zeile 35	1,5,8
A	US,A,3 598 122 (A.ZAFFARONI) 10. August 1971 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1,5,9-14

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"B" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
12. September 1995	21. 09. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Scarponi, U

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/02119

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,33 15 272 (LOHMANN GMBH) 31. Oktober 1984 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1,5,9-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interes aktes Aktenzeichen
PCT/EP 95/02119

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9101301	07-02-91	US-A-	5086060	04-02-92
		CA-A-	2035451	26-01-91
		EP-A-	0436011	10-07-91
		JP-T-	4501122	27-02-92
WO-A-9101128	07-02-91	CA-A-	2035459	26-01-91
		EP-A-	0436010	10-07-91
		JP-T-	4500824	13-02-92
US-A-3598122	10-08-71	BE-A-	769155	03-11-71
		US-A-	3854480	17-12-74
		US-A-	3896819	29-07-75
		US-A-	3734097	22-05-73
		US-A-	3797494	19-03-74
		US-A-	3993073	23-11-76
		US-A-	3967618	06-07-76
		US-A-	3948262	06-04-76
DE-A-3315272	31-10-84	AU-B-	560710	16-04-87
		AU-B-	2638284	01-11-84
		CA-A-	1239318	19-07-88
		EP-A,B	0144486	19-06-85
		JP-C-	1707252	27-10-92
		JP-B-	3074205	26-11-91
		JP-A-	59207149	24-11-84
		US-A-	4769028	06-09-88